

Online Research @ Cardiff

This is an Open Access document downloaded from ORCA, Cardiff University's institutional repository: <https://orca.cardiff.ac.uk/id/eprint/104939/>

This is the author's version of a work that was submitted to / accepted for publication.

Citation for final published version:

Hantschel, Oliver and Ottmann, Oliver G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-1330> 2017. Allosterische Kinaseinhibitoren. Der Onkologe 23 (8) , pp. 626-631. 10.1007/s00761-017-0244-4 file

Publishers page: <http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0244-4>
<<http://dx.doi.org/10.1007/s00761-017-0244-4>>

Please note:

Changes made as a result of publishing processes such as copy-editing, formatting and page numbers may not be reflected in this version. For the definitive version of this publication, please refer to the published source. You are advised to consult the publisher's version if you wish to cite this paper.

This version is being made available in accordance with publisher policies.

See

<http://orca.cf.ac.uk/policies.html> for usage policies. Copyright and moral rights for publications made available in ORCA are retained by the copyright holders.





Allosterische Kinaseinhibitoren

Die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) hat die chronische myeloische Leukämie (CML) von einer tödlichen Erkrankung in eine chronische Erkrankung mit fast normaler Lebenserwartung gewandelt. Trotz Verfügbarkeit von 5 zugelassenen TKI und insgesamt hervorragenden Therapieergebnissen zeigen einige Patienten ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber diesen TKI, und die Mehrzahl der Patienten bedarf einer dauerhaften Behandlung. Eine neue Klasse von Kinaseinhibitoren mit neuartigem *allosterischem* Wirkmechanismus besitzt die Möglichkeit, die Therapie von CML-Patienten weiter zu verbessern.

Für die Pathogenese der CML und der Philadelphia(Ph)-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph⁺-ALL) ist die gesteigerte Kinaseaktivität des BCR-ABL1-Fusionsonkoproteins von zentraler Bedeutung. Die Hemmung der BCR-ABL1-Kinase, z. B. durch Imatinib, hat zu einem Langzeitüberleben der CML-Patienten von über 80 % geführt [9, 10]. Bei der Ph⁺-ALL erreichen mit Imatinib als Erstlinientherapie mehr als 90 % der Patienten zumindest initial eine komplette Remission. Während bei der Ph⁺-ALL das Problem der Resistenzentwicklung aufgrund von Mutationen der BCR-ABL-Kinase-Domäne klinisch dominiert [5], richtet sich bei der CML das Hauptaugenmerk mittlerweile auf das Erreichen von Therapiefreiheit [3, 20]. Diese Problematik hat sich mit der Entwicklung potenterer TKI der zweiten Generation nicht grundlegend geändert [18]. Hier auf begründet sich die Rationale für die Entwicklung neuer hochpotenter allosterischer BCR-ABL1-Inhibitoren, die für eine Kombinationstherapie mit kon-

ventionellen katalytischen TKI geeignet sind, keine Kreuzresistenz mit diesen zeigen und ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweisen.

Autoregulation der normalen ABL1-Kinase und Dysregulation der BCR-ABL1-Fusionskinase

Die unerwartete Identifizierung einer allosterischen Bindungstasche in der Kinasedomäne von BCR-ABL1, die an einer anderen Stelle lokalisiert ist als das aktive Zentrum, an das Imatinib und seine Nachfolgemedikamente binden, bot eine alternative Strategie zur Hemmung der Aktivität von Imatinib-resistenten BCR-ABL1-Mutanten [8]. Die molekularen dreidimensionalen Strukturen der autoinhibierten protoonkogenen c-ABL-Kinase zeigten interessanterweise eine intramolekulare Bindung des N-terminalen Myristoylschwanzes von c-ABL an einer tiefen hydrophoben Tasche in der Kinasedomäne [8, 14, 15]. Myristoylierung ist eine hauptsächlich kotranslationale kovalente Modifikation, bei der die gesättigte Fettsäure Myristinsäure mit einem Glyzinrest am N-Terminus eines Proteins verbunden wird [19]. Der Prozess der Myristoylierung findet bei mehr als 100 Proteinen statt und lokalisiert Proteine klassischerweise an intrazelluläre Membranen, indem der Myristatrest in die Lipiddoppelschicht inseriert wird [17]. Im Gegensatz dazu ist der Myristatrest von c-ABL intramolekular an dessen eigene Kinasedomäne gebunden (Abb. 1a).

Die Bindung des N-terminalen Myristatrests bewirkt hier eine definierte Konformationsänderung in der letzten α -Helix (α I-helix) am C-Terminus der c-ABL-Kinase-Domäne. Dieses Bindungsereig-

nis führt zu einem Richtungswechsel dieser α -Helix um 90 Grad, wodurch die SH2- und die SH3-Domänen von c-ABL an die Kinasedomäne andocken und so die Aktivität der Kinase stark hemmen können, sog. Autoinhibition (Abb. 1a). Die Entfernung des Myristatrests aus der Bindungstasche und die sterische Blockierung der Bindungstasche durch die Einführung von Punktmutationen führt zum Verlust der autoinhibierten Konformation und daraus resultierend zu einer starken Erhöhung der Kinaseaktivität (Abb. 1a; [7]). Bei genauerer Betrachtung des strukturellen Aufbaus des BCR-ABL1-Fusionsproteins wird ersichtlich, dass BCR-ABL1 zwar durch den Verlust des ersten Exons (infolge der reziproken Translokation t(9;22)(q34;q11)) sein N-terminales Myristat verloren hat – jedoch nach wie vor die (nun wahrscheinlich leere) Myristoyl-Bindungstasche behalten hat (Abb. 1b). Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass chemische Liganden und potenzielle Arzneistoffe, die an die Myristattasche binden können, den durch die BCR-ABL1-Fusion bedingten Verlust der autoinhibierenden Mechanismen von c-ABL reproduzieren könnten (Abb. 1b; [8]). Folglich könnte BCR-ABL1 unter Ausnutzung dieses cleveren Mechanismus allosterisch gehemmt werden. Da eine solche Substanz weit entfernt von den Mutationsstellen binden würde, die zur Resistenz z. B. gegenüber Imatinib führen, sollte ein solcher Wirkstoff auch mutierte Formen von BCR-ABL1 stark und u. U. komplett inhibieren können. Ein solcher allosterischer Inhibitor würde dann einen neuen alternativen Angriffspunkt zusätzlich zum aktiven Zentrum des BCR-ABL1-Enzyms darstellen.

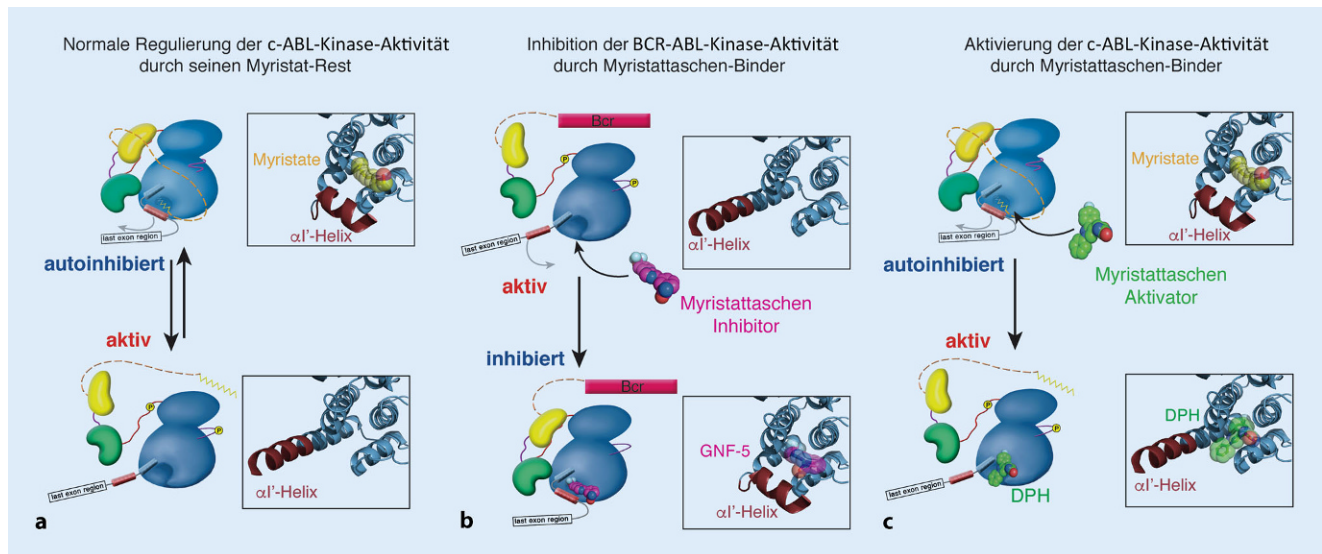


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Autoregulation der normalen ABL-Kinase durch Myristoylierung und Einfluss von Myristatassenbindern auf die Regulation von BCR-ABL1 und ABL1. Die SH3-, SH2- und Kinase-Domäne sind in *gelb*, *grün* und *blau* gezeigt. **a** Die normale Regulierung der c-ABL-Kinase-Aktivität durch seinen Myristatrest. Bindung des Myristatrests an seine Bindungstasche in der Kinasedomäne führt zu einer Konformationsänderung der $\alpha 1'$ -Helix (*dunkelrot*) und ermöglicht die Bindung der autoinhibitorischen SH3- und SH2-Domänen. **b** Die BCR-ABL1-Kinase-Aktivität kann durch den Myristatassen-Binder GNF-5 inhibiert werden. GNF-5 bindet die Myristat-Bindungstasche, was zu einer Konformationsänderung der $\alpha 1'$ -Helix (*dunkelrot*) führt und ein autoinhibierte Konformation induziert, in der die SH3- und SH2-Domänen gebunden sind. **c** DPH bindet die Myristat-Bindungstasche in c-ABL und verdrängt das endogen gebundene Myristat. Dies führt zu einer Konformationsänderung der $\alpha 1'$ -Helix (*dunkelrot*) und der Aktivierung der Kinase

Allosterische Inhibition als Wirkprinzip

Aber wie kann man nun solche allosterischen Inhibitoren der Myristatasse finden? Die Arbeitsgruppe von Nathanael Gray (Genome Institute of the Novartis Foundation, San Diego, jetzt am Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA) setzte hierfür einen innovativen Hochdurchsatz-Screen ein, bei denen BCR-ABL1 exprimierende murine Prä-B-Zellen (sog. Ba/F3-Zellen) als Indikatorzellen verwendet wurden. Zunächst wurden Moleküle identifiziert, die selektiv BCR-ABL-abhängiges Zellwachstum inhibieren. Solche Moleküle zeichneten sich dadurch aus, dass sie zwar das Wachstum von Ba/F3-Zellen mit BCR-ABL1, nicht aber Ba/F3 Zellen ohne BCR-ABL1 inhibierten. Danach wurden alle bekannten molekularen Gerüststrukturen aussortiert, die man von bekannten konventionellen Kinaseinhibitoren kannte. Dies führte zur Identifizierung einer einzigen molekularen Leitstruktur, von denen ein Derivat, welches GNF-2 genannt wurde, für die weiteren Experimente verwendet wurde [1].

Bindungsstudien zeigten zunächst, dass es sich bei GNF-2 in der Tat um einen nicht ATP-kompetitiven, also allosterischen Inhibitor handelt. Des Weiteren konnte die Bindung von GNF-2 an die Kinasedomäne von ABL durch Punktmutanten, welche die Bindung von Myristat an die Myristatasse blockieren, ebenfalls verhindert werden. Dies alles war starke Evidenz für die Bindung von GNF-2 an die Myristatasse [1, 8].

» GNF-2 ist ein nicht ATP-kompetitiver allosterischer Inhibitor

Wie zu erwarten, waren viele *BCR-ABL1*-Punktmutationen, die Resistenz gegen Imatinib vermittelten, gegenüber GNF-2 sensitiv. Unerwartet war allerdings, dass die T315I-Gatekeeper-Mutation, welche gegen alle zugelassenen BCR-ABL1-Inhibitoren außer Ponatinib resistent ist, ebenso wie eine kleine Zahl anderer Mutationen nicht durch GNF-2 inhibierbar war [1]. Dies ist insbesondere verwunderlich, wenn man bedenkt, wie weit diese Mutation von der My-

ristat-Bindungstasche entfernt ist und daher nicht sterisch mit der GNF-2-Bindung interferieren kann. Auf der anderen Seite wurde aber auch gezeigt dass einige Imatinib-Resistenzmutationen, insbesondere T315I, Gain-of-function-Eigenschaften haben und sowohl die enzymatische Aktivität als auch onkogene Transformation durch BCR-ABL1 erhöhen können [2, 6, 21]. Daher wurde argumentiert, dass diese Mutationen eine aktivere Konformation der ABL-Kinase-Domäne stabilisieren könnten, an die Imatinib weniger gut binden kann. Da der vorgeschlagene Wirkmechanismus von GNF-2 die Wiederherstellung einer geschlossenen inaktiven und autoinhibierten Konformation von BCR-ABL1 ist (Abb. 1b), könnte diese umso schwerer etabliert werden, je aktiver die BCR-ABL1-Konformation ist.

Elegante strukturelle Arbeiten, welche sowohl Röntgenkristallographie, kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR) und Wasserstoff-Deuterium Austauschmassenspektrometrie kombinierten, haben den Wirkmechanismus von GNF-2 und dem Zweitgenerationsinhibitor GNF-5 bestä-

tigt [24]. Des Weiteren konnte [2, 6, 21] gezeigt werden, dass die Kombination von GNF-5 mit dem Zweitgenerations-inhibitor Nilotinib das Überleben in einem Maus-Xenotransplantationsmodell mit BCR-ABL1-T315I-exprimierenden Zellen stark verlängert [24]. In diesem Modell zeigt die Einzeltherapie mit beiden Medikamenten keine Wirkung. Diese und weitere Arbeiten, in denen GNF-5 mit weiteren BCR-ABL1-Inhibitoren kombiniert wurde, haben nun überzeugend demonstriert, dass die Kombination von klassischen ATP-kompetitiven Inhibitoren und allosterischen BCR-ABL1-Inhibitoren die Entwicklung von Resistenzen unterdrücken kann, die in der Monotherapie auftreten [4, 12]. Da dies ein besonders dringendes Problem bei der Ph-positiven B-ALL ist, kann man hohe Erwartungen in die weitere klinische Entwicklung von allosterischen BCR-ABL1-Inhibitoren setzen.

Neben den oben beschriebenen Myristatassen-Inhibitoren wurde in einem Hochdurchsatz-Screen eine weitere Klasse von Molekülen beschrieben, welche die ABL-Myristatasse binden können [23]. Im Gegensatz zu GNF-2/5 und ABL001 konnten die Autoren interessanterweise zeigen, dass DPH eine starker Aktivator (und nicht Inhibitor) der Kinaseaktivität von c-ABL ist. DPH konkurrierte um die Bindung mit einem myristoylierten Peptid, welches dem N-Terminus von c-ABL entsprach. Strukturbiochemische Analysen zeigten, dass die Bindung von DPH an die Myristatasse, im Gegensatz zu Myristat und GNF-2/5 oder ABL001, nicht mit der eingeklappten Konformation der α I-Helix kompatibel ist, sondern die ausgeklappte Konformation dieser Helix induziert (Abb. 1c). Daher aktiviert DPH die Kinaseaktivität von c-ABL, wohingegen die BCR-ABL1-Kinase-Aktivität von GNF-2/5 und ABL001 inhibiert wird (Abb. 1b, c). Die Identifizierung von DPH und anderen c-ABL-aktivierenden Moleküle mit demselben Wirkmechanismus sind daher sehr gute Werkzeuge, um die physiologische Funktion von c-ABL zu untersuchen, da andere Wege, c-ABL zu aktivieren, ineffizient und bisher nur unvollständig verstanden werden [13].

Onkologie 2017 · 23:626–631 DOI 10.1007/s00761-017-0244-4
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

O. Hantschel · O. G. Ottmann

Allosterische Kinaseinhibitoren

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Hemmung der Kinaseaktivität des BCR-ABL1-Onkoproteins durch einen allosterischen Wirkmechanismus eröffnet eine alternative Therapieoption für Patienten mit CML (chronische myeloische Leukämie), die mit konventionellen katalytischen TKI (Tyrosinkinaseinhibitoren) unzureichend behandelbar sind.

Fragestellung. Hinterfragt werden der pathophysiologische Stellenwert des BCR-ABL1-Onkogens, das Wirkprinzip der katalytischen TKI, die klinische Notwendigkeit neuer Therapien für BCR-ABL1-positive Leukämien, der Mechanismus der allosterischen Inhibition, die Entwicklung des ersten klinisch einsetzbaren allosterischen ABL-Inhibitors ABL001 (Asciminib), die präklinischen Ergebnisse und die klinische Entwicklung.

Methoden. Die bisher publizierten mechanistischen und präklinischen Untersuchungen sowie klinischen Ergebnisse der ersten Phase-1-Dosisesskalationsstudie werden zusammengefasst.

Ergebnisse. ABL001 ist ein potenter, selektiver Inhibitor von BCR-ABL1, dessen

Resistenzprofil sich von demjenigen der ATP-kompetitiven TKI unterscheidet. Im Mausmodell zeigen Kombinationsstudien eine sehr gute antileukämische Wirkung mit kompletter und dauerhafter Regression der Leukämie und Bestätigung der mit TKI nicht überlappenden Resistenzmechanismen. Ergebnisse der ersten Phase-I-Studie beim Menschen zeigt ABL001 bei Patienten mit CML eine rasch einsetzende antileukämische Wirkung bei bislang guter Verträglichkeit. **Schlussfolgerungen.** Das Prinzip der allosterischen Inhibition von BCR-ABL1 mit ABL001 als erstem Vertreter dieser Substanzklasse ist eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber konventionellen TKI und hat das Potenzial, die Therapie der CML weiter zu verbessern.

Schlüsselwörter

BCR-ABL1 · ATP-kompetitiv · Allosterisch · Phase-1-Studie · Medikamentenentwicklung

Allosteric kinase inhibitors

Abstract

Background. Inhibition of the kinase activity of the BCR-ABL1 oncoprotein by an allosteric mechanism of action facilitates alternative treatment options for chronic myeloid leukemia (CML) patients who cannot be adequately treated with conventional catalytic site-directed tyrosine kinase inhibitor (TKI).

Objectives. Pathophysiologic role of the BCR-ABL1 oncogene, mechanisms of action of catalytic site-directed TKI, clinical need for new therapies in BCR-ABL1 positive leukemias, mechanism of allosteric inhibition, development of the first clinically applicable allosteric ABL inhibitor ABL001 (asciminib), preclinical data, clinical development.

Methods. Mechanistic and preclinical studies published to date and clinical results of the initial phase 1 dose escalation trial are summarized.

Result. ABL001 is a potent, highly selective inhibitor of BCR-ABL, with a resistance profile distinct from that of ATP-competitive TKI.

In murine models, combination studies demonstrate pronounced antileukemic efficacy with complete and sustained leukemia regression and confirmation of the non-overlapping mechanisms of resistance. In the first phase 1 study in humans, ABL001 exhibits rapid antileukemic activity and appears well tolerated to date in a heavily pretreated subgroup of patients with CML. **Conclusions.** Proof of principle of the effectiveness of allosteric inhibition of BCR-ABL kinase activity with ABL001 as the first-in-class compound holds promise as a novel therapeutic option for treatment of CML patients who respond insufficiently to or are intolerant of conventional TKI, and may contribute to further improving treatment of CML.

Keywords

BCR-ABL1 · ATP-competitive · Allosteric · Phase 1 trial · Drug development

Entwicklung klinisch einsetzbarer allosterischer ABL-Inhibitoren

Nach Entdeckung der Bedeutung der Myristoyl-Bindungstasche für die Autoinhibition von ABL und der oben beschriebenen Identifizierung von GNF-2/5 als allosterische Inhibitoren der Kinaseaktivität von BCR-ABL1 zeigte sich jedoch eine begrenzte Wirksamkeit. So wiesen GNF-2/5 keine Aktivität gegenüber der Problem Mutation T315I auf und hatten ungünstige pharmakologische Eigenschaften. Eine daraufhin mit modernen biophysikalischen Methoden durchgeführte gezielte Suche nach Molekülen mit verbesserter Wirksamkeit, Selektivität und Pharmakokinetik führte zur Identifikation von ABL001, welches hochselektiv an die Myristoyl-Bindungstasche von ABL1 bindet und eine gegenüber GNF-2 um den Faktor 100 gesteigerte Hemmung der BCR-ABL1-Kinase bewirkt, andere Kinasen dagegen nicht hemmt [22]. Diese beachtliche Spezifität von ABL001 beruht u. a. darauf, dass Myristoyl-Bindungsstellen, analog der bei ABL1 gefundenen, bei keinen anderen Kinasen existieren [14].

Die präklinische Entwicklung von ABL001 wurde u. a. in der Erwartung fortgesetzt, dass Mutationen von BCR-ABL1, die Resistenz gegenüber konventionellen TKI induzieren, keine Kreuzresistenz gegenüber allosterischen Inhibitoren haben. Somit wäre diese Substanzklasse sowohl eine therapeutische Alternative als auch ein attraktiver Kombinationspartner für katalytische TKI.

Präklinische Resultate

In-vitro-Untersuchungen von ABL001 (Asciminib) belegen dessen biologische Wirksamkeit gegenüber mehr als 400 BCR-ABL1-positiven Zelllinien im niedrig nanomolaren Bereich, unabhängig von der BCR-ABL1-Isoform (p210- oder p190-BCR-ABL1). Die Effektivität von ABL001 gegenüber nichtmutiertem BCR-ABL1 ist der von Zweitgenerations-TKI bei deutlich ausgeprägter Selektivität aufgrund des anderen Wirkmechanismus vergleichbar. In Kombination mit Imatinib, Nilotinib oder Dasati-

nib wurde eine additive Steigerung der Wirksamkeit beobachtet [22].

Nicht unerwartet war der Nachweis einer Resistenzentwicklung bei alleiniger In-vitro-Behandlung mit ABL001. In einem Modell mit der humanen CML-Blastenkrisen-Zelllinie KCL-22 ließ sich dabei die Resistenz auf Mutationen in der Myristoyl-Bindungsdomäne (A337V) zurückführen, während keine der unter katalytischen TKI beobachteten Mutationen beobachtet wurden. Viersprechend war auch der Nachweis, dass Zellen mit der klinisch problematischen Mutation T315I, die Resistenz gegenüber allen katalytischen TKI mit Ausnahme von Ponatinib induziert, durch ABL001 inhibiert werden. Die hierdurch gestützte Hypothese, dass die Kombination von ABL001 mit einem klassischen TKI aufgrund nicht überlappender Resistenzprofile eine Resistenzentwicklung vermeiden könnte, wurde tatsächlich in Xenotransplantationsexperimenten bestätigt: Während es unter Monotherapien mit ABL001 bzw. Nilotinib nach passagerer Tumorregression zu einem Rezidiv kam, führte eine von Anfang an durchgeführte Kombinationstherapie zu einer kompletten Remission, die selbst nach Beendigung der Therapie andauerte [22]. Somit scheint eine frühzeitige Kombination beider Substanzklassen das Herauswachsen resistenter Leukämiezellklone zumindest verringern zu können.

Klinische Phase-I-Studie

Patienten und Studiendesign

Die erste Phase-1-Studie (CABL001X 2101; ClinicalTrials.gov identifier: NCT 02081378) wird seit 2014 multinational durchgeführt und rekrutiert nach mehreren Therapieerweiterungen weiterhin Patienten [16]. Eingeschlossen werden Patienten mit CML in chronischer oder akzelerierter Phase (-CP, -AP), mit Blastenkrise (BP) nach Versagen von ≥ 2 vorherigen TKI und Patienten mit Ph⁺-ALL, die nach mindestens einer Therapielinie mit TKI resistent sind oder eine TKI-Unverträglichkeit aufweisen.

Die zentrale Studienhypothese beinhaltet die Erwartung, dass eine Kom-

Hier steht eine Anzeige.



binationsbehandlung mit Nilotinib plus ABL001, Imatinib plus ABL001 und/oder Dasatinib plus ABL001 den Anteil der Patienten mit kompletter molekularer Remission (CMR) steigern und die Zeit bis zur CMR verringern wird. Darüber hinaus wird erwartet, dass ABL001 für Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Intoleranz gegenüber TKI eine therapeutische Alternative darstellen kann. Primäre Studienziele sind die Ermittlung der maximal tolerablen Dosis (MTD) von ABL001, alleine oder in Kombination mit einem anderen TKI. Sekundäre Studienziele sind die Prüfung der Sicherheit sowie präliminäre Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ABL001, wiederum als Monotherapie und in Kombination mit katalytischen TKI.

Patienten in den Kombinationskohorten, in denen ABL001 zusammen mit Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib gegeben wird, dürfen keine Unverträglichkeit gegenüber den jeweiligen TKI aufgewiesen haben.

Studiendurchführung

Diese Studie prüft die Erstanwendung von ABL001 beim Menschen und ist eine außergewöhnlich große und komplexe Phase-1-Studie, deren Protokoll im Verlauf der Rekrutierung mehrfach angepasst und erweitert wurde [16]. Initial wurde ABL001 per os als Einzelsubstanz in steigender Dosierung appliziert; geprüft wurden eine einmal tägliche Gabe (QD) mit einer 12-stündlichen Einnahme (BID). In weiteren Patientenkohorten wurde nachfolgend ABL001 mit den TKI Imatinib, Nilotinib, oder Dasatinib kombiniert. Die Behandlung wird solange fortgesetzt, bis es zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität, Widerruf des Einverständnisses oder Tod kommt. Die Dosisescalation folgte einem modernen Bayesian „logistic regression model“, in das die dosislimitierenden Toxizitäten (DLTs) während des ersten Behandlungszyklus einfließen.

ABL001 – erste Studienergebnisse

Die aktuellsten verfügbaren Studienergebnisse wurden auf der Jahrestagung

der American Society for Hematology (ASH) im Dezember 2016 in San Diego vorgestellt [11]. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse hatten 101 Patienten mit CML oder Ph⁺-ALL ABL001 entweder als Einzelsubstanz oder in Kombination mit einem anderen TKI erhalten. Die meisten Patienten waren ausgiebig vorbehandelt; 65 % hatten zuvor 3 oder mehr 2 TKI erhalten und 70 % der Patienten waren gegenüber dem zuletzt gegebenen TKI resistent.

Bei der Mehrzahl der Patienten ($n = 73$) wurde ABL001 alleine zweimal täglich per os appliziert; die Dosierung reichte von 10 bis 200 mg BID. Die maximale tolerable Dosis (MTD) wurde bislang nicht erreicht. Auch bei einmal täglicher Gabe von 80–200 mg ABL001 wurde noch keine MTD erreicht ($n = 19$). Nach Zusammenschau aller Daten wurden 40 mg BID als weitere Dosierung bei Patienten mit CML-CP gewählt. In den Kombinationskohorten wurden bisher erst wenige Patienten behandelt, und die Dosisescalation wird fortgesetzt.

Sicherheit und Toxizität

Das bisherige Nichterreichen einer MTD ist Ausdruck einer guten Verträglichkeit, ebenso wie der für eine Phase-1-Studie bemerkenswert hohe Anteil von Patienten ($n = 84$), die weiterhin in der Studie behandelt werden. Bei nur 17 Patienten wurde die Studie aufgrund von Progression der Erkrankung ($n = 6$), unerwünschten Ereignissen ($n = 7$) oder Rücknahme des Einverständnisses abgebrochen.

Die meisten unerwünschten Ereignisse („adverse events“, AE) waren leicht oder moderat (Grad 1 oder 2). Die häufigsten Grad-3- und Grad-4-AE und vermutetem Zusammenhang mit ABL001 waren Lipaseanstiege (8 %), Thrombozytopenie (7 %), Anämie (5 %) und Neutropenie (4 %). Ein Todesfall (Multiorganversagen) wurde als ABL001-unabhängig angesehen. Insgesamt wurden 5 dosislimitierende Toxizitäten (DLT) registriert: Lipaseanstieg (2-mal Grad 3), Arthralgie (1-mal Grad 2), Bronchospasmus (1-mal Grad 3) und akutes Koronarsyndrom. Letzteres trat bei einem Patienten mit Risikofaktoren, kardialen Pro-

dromi und längerer vorhergehender Behandlung mit Ponatinib auf. Bei drei Patienten kam es in Zyklus 5 zu einer akuten Pankreatitis (Grad 2, ABL001-Dosierung ≥ 80 mg BID). Diese stellten keine DLT dar, da sie nicht in Zyklus 1 auftraten.

Wirksamkeit

Da Phase-1-Studien Effektivität nur als sekundären Endpunkt haben, sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit als vorläufig anzusehen [11]. Daten zum Ansprechen auf ABL001 stehen von 55 Patienten zur Verfügung, die mindestens 3 Monate lang behandelt wurden (10–200 mg BID). Komplizierend kommt hinzu, dass für einen Studieneinschluss wegen unzureichendem Ansprechen auf die Vortherapie sowohl hämatologische, zytogenetische und molekulargenetische Kriterien herangezogen werden konnten.

Zusammenfassend erreichten 7 von 9 Patienten im zytogenetischen Rezidiv (>35 % Ph⁺-Metaphasen) eine komplette zytogenetische Remission (CCyR), die auch nach 12 Monaten Bestand hatte. Zwanzig der 55 (57,1 %) ausgewerteten Patienten erreichten oder behielten bis Monat 12 eine „major molecular remission“ (MMR), die bei 17 dieser Patienten weiter andauert. Interessanterweise ist bislang mit ABL001 keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zu erkennen. So konnte bereits bei der ersten Dosis kohorte ein klinisches Ansprechen registriert werden.

Ermutigend ist auch die klinische Aktivität gegenüber zahlreichen TKI-resistenzvermittelnden BCR-ABL1-Mutationen, insbesondere der T315I-Mutation. Drei von 7 Patienten mit T315I erreichten eine CCyR mit einem Rezidiv nach 6 Monaten. Von insgesamt 6 Patienten, die unter ABL001 rezidierten, konnten in nur einem Fall Mutationen der Myristoyl-Bindungstasche nachgewiesen werden (V468F, I502L).

Ausblick

Bei einer Behandlungsdauer von bis zu 96 Wochen (Median 34 Wochen) zeigt sich ABL001 bislang als gut verträgliche Substanz mit signifikanter und meist dauerhafter klinischer Aktivität bei massiv vorbehandelten Patienten mit CML.

Die Pharmakokinetik ist dosisproportional mit minimaler Akkumulation bei allen Dosisstufen und über die Behandlungsdauer. Die Studie rekrutiert weiterhin Patienten mit CML für Kohorten mit einmal täglicher Applikation oder Kombinationstherapien, mit T315I-Mutationen sowie Patienten mit Ph⁺-ALL. Zahlreiche Fragen müssen in nachfolgenden Studien untersucht werden, z. B. der Stellenwert der Kombinationstherapie, die potenzielle Bedeutung von ABL001 in der Primärtherapie der CML, z. B. bei Hochrisikopatienten, und das kurative Potenzial einer ABL001 enthaltenden Therapie mit der Möglichkeit, bei einem größeren Anteil von CML-Patienten als bisher die Therapie beenden zu können, ohne dass es zu einem Rezidiv kommt. Die bisherigen Daten zu Wirksamkeit, Verträglichkeit und niedriger Rate von erworbener Resistenz stützen die Erwartung, dass das Prinzip der allosterischen Inhibition von BCR-ABL1 zu einer weiteren substanziellen Verbesserung der Therapie BCR-ABL1-positiver Leukämien führen wird.

Fazit für die Praxis

- Die Kinaseaktivität des **BCR-ABL1-Onkogens** ist die wichtigste therapeutische Zielstruktur für die Therapie der CML.
- Die meisten CML-Patienten werden mit ATP-kompetitiven TKI erfolgreich behandelt; einige Patienten profitieren aber unzureichend.
- Die allosterische Inhibition von BCR-ABL1 beruht auf einer nicht ATP-kompetitiven Suppression der Kinaseaktivität.
- ABL001 (Asciminib) ist der erste in klinischer Erprobung befindliche allosterische BCR-ABL1-Inhibitor. Verträglichkeit und initiale Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Patienten mit CML und Ph⁺-ALL sind vielversprechend.
- Die unterschiedliche räumliche Lokalisation der Bindungsstellen von ABL001 und konventionellen TKI lässt eine fehlende Kreuzresistenz erwarten, im Einklang mit präklinischen und ersten klinischen Daten.
- Eine Studienteilnahme sollte für Patienten mit Therapieversagen

oder Unverträglichkeit gegenüber zugelassenen TKI erwogen werden. Informationen erteilen die Studienzentren der Universitätsklinik Frankfurt/M., Jena und Berlin.

Korrespondenzadresse



Professor O. G. Ottmann
Division of Cancer and Genetics, School of Medicine, Cardiff University
CF14 4XN Cardiff, Großbritannien
OttmannO@Cardiff.ac.uk

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O.G. Ottmann gibt folgende Interessenskonflikte an: Amgen: Consultancy, Honoraria; Pfizer: Consultancy, Honoraria; Fusion Pharma: Consultancy, Honoraria; Novartis: Consultancy, Honoraria; Ariad: Consultancy, Honoraria. O. Hantschel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Adrian FJ, Ding Q, Sim T et al (2006) Allosteric inhibitors of Bcr-abl-dependent cell proliferation. *Nat Chem Biol* 2:95–102
2. Azam M, Seeliger MA, Gray NS et al (2008) Activation of tyrosine kinases by mutation of the gatekeeper threonine. *Nat Struct Mol Biol* 15:1109–1118
3. Baccarani M (2017) Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: floating between expectation and evidence. *Leukemia* 31:1015–1016
4. Fabbro D, Manley PW, Jahnke W et al (2010) Inhibitors of the Abl kinase directed at either the ATP- or myristate-binding site. *Biochim Biophys Acta* 1804:454–462
5. Fielding AK (2015) Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35:e352–e359
6. Griswold IJ, Macpartlin M, Bumm T et al (2006) Kinase domain mutants of Bcr-Abl exhibit altered transformation potency, kinase activity, and substrate utilization, irrespective of sensitivity to imatinib. *Mol Cell Biol* 26:6082–6093

7. Hantschel O, Superti-Furga G (2004) Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl Tyrosine Kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:33–44
8. Hantschel O, Nagar B, Guettler S et al (2003) A myristoyl/phosphotyrosine switch regulates c-Abl. *Cell* 112:845–857
9. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F et al (2017) Long-term outcomes of Imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917–927
10. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al (2017) Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 31:593–601
11. Hughes TP, Goh YT, Ottmann OG et al (2016) Expanded phase 1 study of ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, reveals significant and durable responses in patients with CML-chronic phase with failure of prior TKI therapy. *Blood* 128:625 (Abstrakt)
12. Iacob RE, Zhang J, Gray NS et al (2011) Allosteric Interactions between the Myristate- and ATP-Site of the Abl Kinase. *PLOS ONE* 6:e15929
13. Jahnke W, Grotzfeld RM, Pellé X et al (2010) Binding or bending: distinction of allosteric Abl kinase agonists from antagonists by an NMR-based conformational assay. *J Am Chem Soc* 132:7043–7048
14. Nagar B, Hantschel O, Young MA et al (2003) Structural basis for the autoinhibition of c-Abl tyrosine kinase. *Cell* 112:859–871
15. Nagar B, Hantschel O, Seeliger M et al (2006) Organization of the SH3-SH2 unit in active and inactive forms of the c-Abl tyrosine kinase. *Mol Cell* 21:787–798
16. Ottmann OG, Alimena G, Deangelo DJ, Goh Y-T, Heinrich MC, Hochhaus A, Hughes TP, Mahon FX, Mauro MJ, Minami H, Nguyen MH, Rea D, Steegmann JL, Chatterjee A, Iyer V, Martinez N, Vanasse GJ, Kim DW (2015) ABL001, a potent, allosteric inhibitor of BCR-ABL, exhibits safety and promising single-agent activity in a phase I study of patients with CML with failure of prior TKI therapy. *Blood* 126:138 (Abstrakt)
17. Patwardhan P, Resh MD (2010) Myristoylation and membrane binding regulate c-Src stability and kinase activity. *Mol Cell Biol* 30:4094–4107
18. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M et al (2017) Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2-G-TKI study. *Blood* 129:846–854
19. Resh MD (2013) Covalent lipid modifications of proteins. *Curr Biol* 23:R431–R435
20. Saussele S, Richter J, Hochhaus A et al (2016) The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 30:1638–1647
21. Skaggs BJ, Gorre ME, Ryvkin A et al (2006) Phosphorylation of the ATP-binding loop directs oncogenicity of drug-resistant BCR-ABL mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:19466–19471
22. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W et al (2017) The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature* 543(7647):733–737
23. Yang J, Campobasso N, Biju MP et al (2011) Discovery and characterization of a cell-permeable, small-molecule c-Abl kinase activator that binds to the myristoyl binding site. *Chem Biol* 18:177–186
24. Zhang J, Adrián FJ, Jahnke W et al (2010) Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. *Nature* 463:501–506